

A7

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11012122 A**(43) Date of publication of application: **19.01.99**

(51) Int. Cl

**A61K 7/00**  
**A61K 7/48**  
**A61K 31/135**  
**A61K 31/19**  
**A61K 31/38**  
**A61K 31/405**  
**A61K 31/56**  
**A61K 31/60**  
**A61K 31/70**  
**A61K 35/78**  
**A61K 35/78**  
**A61K 35/78**  
**A61K 45/00**

(21) Application number: **09180510**(22) Date of filing: **20.06.97**(71) Applicant: **POLA CHEM IND INC**

(72) Inventor: **KITADA YOSHIO**  
**OTA YUTAKA**  
**MATSUMOTO KATSUO**  
**NISHIMORI YASUTOMO**

(54) **SKIN-IMPROVING COSMETIC**

(57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject cosmetic useful for preventing or improving wrinkles, especially result from light, etc., by including ingredients having a specific dermal collagen fibrous bundle and ingredients having inflammation- suppressing action.

**SOLUTION:** This cosmetic is obtained by including 0.01-10 wt.% one or more kind of ingredients having a specific dermal collagen fibrous bundle (e.g. ursolic

acid or its physiologically permissible salt or derivative or essence of loquat of the family Rosaceae, peach of the family Rosaceae, jujube tree of the family Rhamnaceae or Sambucus nigra L. of the family Caprifoliaceae) and 0.01-10 wt.% one or more kinds of ingredients having inflammation- suppressing action (e.g. essence of Sanguisorba officinalis of the family Rosaceae, Artemisia capillaris of the family Compositae, Fagara mantschurica of the family Rutaceae or salicylic acid).

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-12122

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月19日

(51) Int.Cl.<sup>9</sup>

A 6 1 K 7/00

識別記号

F I

A 6 1 K 7/00

K

C

W

7/48

31/135

7/48

31/135

審査請求 未請求 請求項の数 9 F D (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-180510

(22) 出願日

平成 9 年 (1997) 6 月 20 日

(71) 出願人 000113470

ポーラ化成工業株式会社

静岡県静岡市弥生町 6 番 48 号

(72) 発明者 北田 好男

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 太田 豊

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 松本 克夫

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚改善化粧品

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 本発明は、真皮コラーゲン線維束を速やかに再構築させ、皮膚状態を改善する皮膚外用剤を提供することを課題とする。

【解決手段】 真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分から選ばれる 1 種乃至は 2 種以上と炎症抑制作用を有する成分から選ばれる 1 種乃至は 2 種以上とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤を提供する。本発明によれば、真皮コラーゲン線維束を速やかに再構築させ、皮膚状態を改善する皮膚外用剤を提供することができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分から選ばれる1種乃至は2種以上と炎症抑制作用を有する成分から選ばれる1種乃至は2種以上とを含有することを特徴とする、皮膚外用剤。

【請求項2】 シワ防止作用を有することを特徴とする、請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 シワが光に起因するシワであることを特徴とする、請求項1又は2に記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分が、ウルソール酸、ウルソール酸の生理的に許容される塩、ウルソール酸の誘導体、バラ科ビワのエッセンス、バラ科モモのエッセンス、クロウメドキ科ナツメのエッセンス、スイカズラ科セイヨウニワトコのエッセンス、キク科ヤグルマギクのエッセンス、シソ科タイムのエッセンス、シソ科ローズマリーのエッセンス、シソ科セージのエッセンス、シソ科シソのエッセンス、シソ科オドリコソウのエッセンス又はシソ科セイヨウハッカのエッセンスである、請求項1～3何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項5】 炎症抑制作用を有する成分が、バラ科ワレモコウのエッセンス、キク科カワラヨモギのエッセンス、ヘンルーダ科イヌザンショのエッセンス、ボタン科ボタンのエッセンス、ユキノシタ科コジソウのエッセンス、ユリ科ハカタユリのエッセンス、ボタン科シャクヤクのエッセンス、キク科アルニカのエッセンス、キク科ローマカミツレ、サリチル酸メチル、イソペンジル、イソペンジルの塩、ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミンの塩、グアヤアズレン、グリチルリチン、グリチルレチン酸、プフェキサマック、クロタミトン、フルフェナム酸ブチル、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトチフェン、イブプロフェン又はスプロフェンである、請求項1～4何れか一項に記載の皮膚外用剤。

【請求項6】 ウルソール酸、ウルソール酸の生理的に許容される塩、ウルソール酸の誘導体、バラ科ビワのエッセンス、バラ科モモのエッセンス、クロウメドキ科ナツメのエッセンス、スイカズラ科セイヨウニワトコのエッセンス、キク科ヤグルマギクのエッセンス、シソ科タイムのエッセンス、シソ科ローズマリーのエッセンス、シソ科セージのエッセンス、シソ科シソのエッセンス、シソ科オドリコソウのエッセンス及びシソ科セイヨウハッカのエッセンスから選ばれる1種乃至は2種以上とバラ科ワレモコウのエッセンス、キク科カワラヨモギのエッセンス、ヘンルーダ科イヌザンショのエッセンス、ボタン科ボタンのエッセンス、ユキノシタ科コジソウのエッセンス、ユリ科ハカタユリのエッセンス、ボタン科シャクヤクのエッセンス、キク科アルニカのエッセンス、キク科ローマカミツレのエッセンス、サリチル酸メチル、イソペンジル、イソペンジルの塩、ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミンの塩、グアヤアズレン、

グリチルリチン、グリチルレチン酸、プフェキサマック、クロタミトン、フルフェナム酸ブチル、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトチフェン、イブプロフェン及びスプロフェンから選ばれる1種乃至は2種以上を含有する皮膚外用剤。

【請求項7】 シワ防止作用を有することを特徴とする、請求項6に記載の皮膚外用剤。

【請求項8】 シワが光に起因するシワであることを特徴とする、請求項6又は7に記載の皮膚外用剤。

【請求項9】 化粧品であることを特徴とする、請求項1～8何れか一項に記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、光などに起因するシワを防止又は改善するのに有用な、皮膚外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】紫外線などに代表される光が皮膚に与える影響は非常に大きい。短波長紫外線を一時に皮膚に多量に照射すれば紅斑や浮腫を伴う重度の炎症を引き起こすことは既に知られていることである。又、炎症を起こすほど強くない量の短波長紫外線照射であっても、このような照射を繰り返すことにより色素沈着などを起こすことも既に知られている。加えて近年では、短波長紫外線のみならず、長波長紫外線も炎症などの急性の症状は引き起こさないものの、繰り返しの照射により、DNAの開裂やコラーゲン線維の寸断等を引き起こし、シワ形成の原因になっていることが報告されている。

【0003】シワは人間の老化に伴って増えるものであり、このシワ形成が容姿に与える影響は大きく、シワの増加によって、自分の容貌の衰えを意識するのが世の常である。この容貌の衰えは男女にかかわらず、だれしも避けたいと願うものであり、シワ形成を抑制する手段が種々求められていたが、このような手段として成功したのは僅かにレチノイドにより角化を亢進させる手段と珪酸ソーダ等を配合した化粧料を投与し、乾燥させて被膜を形成させる手段ぐらいしかない。これは、シワの原因は二、三知られているものの、シワ形成のメカニズムについてはまだ良く解明されていないのが現状であったのである。このような状況を踏まえて本発明者等はシワの原因を求めて鋭意研究を重ねた結果、シワ形成の原因は、真皮コラーゲン線維束の乱れであることを見いだした。更にこの様な真皮コラーゲン線維束の乱れは、ウルソール酸、ウルソール酸の生理的に許容される塩、ウルソール酸の誘導体、バラ科ビワのエッセンス、バラ科モモのエッセンス、クロウメドキ科ナツメのエッセンス、スイカズラ科セイヨウニワトコのエッセンス、キク科ヤグルマギクのエッセンス、シソ科タイムのエッセンス、シソ科ローズマリーのエッセンス、シソ科セージのエッセンス、シソ科シソのエッセンス、シソ科オドリコソウのエ

3

ッセンス及びシソ科セイヨウハッカのエッセンスの投与によって再構築し、皮膚状態を改善しうることを見いだしている。しかしながら、再構築までに要する時間は長いいため、更に再構築までの時間を減少させる技術が求められていた。

【0004】一方、上記の真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分と炎症抑制作用を有する成分とを組み合わせる技術思想は存在していないし、この組み合わせによって、より短時間真皮コラーゲン線維束の乱れを改善し、皮膚の状態を改善しうることとも知られていない。又、更に、ウルソール酸、ウルソール酸の生理的に許容される塩、ウルソール酸の誘導体、バラ科ビワのエッセンス、バラ科モモのエッセンス、クロウメドキ科ナツメのエッセンス、スイカズラ科セイヨウニワトコのエッセンス、キク科ヤグルマギクのエッセンス、シソ科タイムのエッセンス、シソ科ローズマリーのエッセンス、シソ科セージのエッセンス、シソ科シソのエッセンス、シソ科オドリコソウのエッセンス及びシソ科セイヨウハッカのエッセンスから選ばれる1種乃至は2種以上とバラ科ワレモコウのエッセンス、キク科カワラヨモギのエッセンス、ヘンルーダ科イヌザンショのエッセンス、ボタン科ボタンのエッセンス、ユキノシタ科コジソウのエッセンス、ユリ科ハカタユリのエッセンス、ボタン科シャクヤクのエッセンス、キク科アルニカのエッセンス、キク科ローマカミツレのエッセンス、サリチル酸メチル、イソペンジル、イソペンジルの塩、ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミンの塩、グアヤアズレン、グリチルリチン、グリチルレチン酸、プフェキサマック、クロタミトン、フルフェナム酸ブチル、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトチフェン、イブプロフェン及びスブプロフェンから選ばれる1種乃至は2種以上とを組み合わせることも知られていない。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明はこの様な状況を踏まえてなされたものであり、真皮コラーゲン線維束を速やかに再構築させ、皮膚状態を改善する皮膚外用剤を提供することを課題とする。

#### 【0006】

【課題の解決手段】本発明者等は、かかる実状に鑑みて、真皮コラーゲン線維束を速やかに再構築させ、皮膚状態を改善する皮膚外用剤を求めて鋭意研究を重ねた結果、ウルソール酸、ウルソール酸の生理的に許容される塩、ウルソール酸の誘導体、バラ科ビワのエッセンス、バラ科モモのエッセンス、クロウメドキ科ナツメのエッセンス、スイカズラ科セイヨウニワトコのエッセンス、キク科ヤグルマギクのエッセンス、シソ科タイムのエッセンス、シソ科ローズマリーのエッセンス、シソ科セージのエッセンス、シソ科シソのエッセンス、シソ科オドリコソウのエッセンス及びシソ科セイヨウハッカのエッセンス等の真皮コラーゲン線維束改善作用を有する

4

物質とバラ科ワレモコウのエッセンス、キク科カワラヨモギのエッセンス、キク科ゴボウのエッセンス、ヘンルーダ科イヌザンショのエッセンス、ボタン科ボタンのエッセンス、ユキノシタ科コジソウのエッセンス、ユリ科ハカタユリのエッセンス、ボタン科シャクヤクのエッセンス、キク科アルニカのエッセンス、キク科ローマカミツレのエッセンス、サリチル酸メチル、イソペンジル、イソペンジルの塩、ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミンの塩、グアヤアズレン、グリチルリチン、グリチルレチン酸、プフェキサマック、クロタミトン、フルフェナム酸ブチル、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトチフェン、イブプロフェン及びスブプロフェン等の炎症抑制作用を有する物質とを含有する皮膚外用剤にその様な作用があることを見だし、発明を完成させるに至った。以下、本発明について、実施の形態を中心に更に詳細に説明する。

#### 【0007】

##### 【発明の実施の形態】

(1) 本発明の必須成分である真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分

本発明で用いることの出来る真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分としては、真皮コラーゲン線維束改善作用を有するものであれば特段の限定無く用いることが出来、この様な真皮コラーゲン線維束改善作用は、例えば、マウスを用いた紫外線照射シワ形成モデルでスクリーニングし、評価・選択することが出来る。以下に、このモデルによる評価例を示す。本発明で言う真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分とは、下記のスクリーニングに於いて真皮コラーゲン線維束改善値が1.1以上のものを意味する。

#### 【0008】＜試験例1＞

光老化モデルでの皮膚の状態の変化の検討

ヘアレスマウス(Skh:HR-1、雌性、8週齢)に紫外線B(東芝SEランプ、60mJ/cm<sup>2</sup>)を連日照射し、照射開始後2、5、10週間に皮膚及び皮膚表面形態レプリカを採取した。採取皮膚はNaOH法によりコラーゲン線維束構造を走査電子顕微鏡により観察した。図1に倍率50倍での皮膚表面形態(A:非照射コントロール、B:照射2週間、C:照射5週間、D:照射10週間)、図2に倍率50倍での真皮表面形態

(E:非照射コントロール、F:照射2週間、G:照射5週間、H:照射10週間)、図3に倍率500倍での真皮コラーゲンの線維束の構造(I:非照射コントロール、J:照射2週間、K:照射5週間、L:照射10週間)、図4に倍率2500倍での真皮コラーゲンの線維束の構造(M:非照射コントロール、N:照射2週間、O:照射5週間、P:照射10週間)を示す。これらの図より、しわが形成される際、それに対応するように真皮の表面にも溝が形成されており、皮膚表面の形態の変化は真皮の表面の形態の変化対応していること、更に真

皮表面の変化は真皮に於けるコラーゲン線維束の構造の変化、即ち、線維束が明確でなくなる等の線維束の秩序の低下を反映していることが判る。ここで、図4の顕微鏡像を次の判定基準でスコアを付した。即ち、スコア0：観察領域全域で線維束構造が認められない、スコア1：過半領域で線維束構造の崩壊又は異常構造への変移が認められる、スコア2：一部に線維束構造の崩壊又は変性が認められるが、全体的にはほぼ正常な構造が認められる、スコア3：全面に亘り正常な線維束構造が認められ、崩壊・変性はほぼ認められないの基準である。この結果を図5に示す。又、皮膚表面の構造について、レプリカへの入射角20度でのキセノンランプによる光照射を行い出来たシワの陰影を画像解析により定量し、シワの生成量とした。この測定結果を図6に示す。このシワ量とスコア値の平均との相関係数を算出したところ、0.91であり、シワの形成と真皮コラーゲン線維束の乱れ（秩序）の間に強い関係があり、真皮コラーゲン線維束の乱れがシワ形成のメカニズムであることがわかる。

\*

\*【0009】＜試験例2＞上記の試験例1の動物モデル例を用い、光照射により生じたシワ等の皮膚の悪化状態の変化が上記真皮コラーゲン線維束改善剤によりどの様に変化するかを調べた。上記の光照射ヘアレスマウス（Skh：HR-1、雌性、8週齢）を用い、投与群には上記真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分の0.1%エタノール溶液を、対照群はエタノールのみをそれぞれ0.05mlづつ8週間連日投与した。この動物の皮膚を上記と同様に処理し、コラーゲン線維束構造を観察した。これよりコラーゲン線維束スコア値を算出し、対照群のスコア値で除し、真皮コラーゲン線維束の改善値を算出した。コラーゲン線維束の改善値を表1に示す。尚、植物のエッセンスは表1に示す植物の部位の50%エタノール水溶液抽出物の溶媒除去物を、ウルソール酸の誘導体としてはメチルエステルとベンジルエステルを用いた。結果を表1に示す。何れのサンプルも真皮コラーゲン線維束を改善していることが判る。

【0010】

【表1】

サンプル	真皮コラーゲン線維束改善値
ウルソール酸ナトリウム	2.1
ウルソール酸メチル	2.2
ウルソール酸ベンジル	2.2
バラ科ビワの葉のエッセンス	1.5
バラ科モモの葉のエッセンス	1.7
クロウメモドキ科ナツメの実のエッセンス	1.5
スイカズラ科セイヨウニワトコの花のエッセンス	1.3
キク科ヤグルマギクの花のエッセンス	1.2
シソ科タイムの地上部のエッセンス	1.5
シソ科ローズマリーの地上部のエッセンス	1.8
シソ科セージの地上部のエッセンス	1.5
シソ科シソの葉のエッセンス	1.2
シソ科オドリコソウの葉のエッセンス	1.3
シソ科セイヨウハッカの葉のエッセンス	1.3

【0011】即ち、本発明で用いることの出来る真皮コラーゲン線維束構造の改善作用を有する物質として、ウルソール酸、ウルソール酸の生理的に許容される塩、ウルソール酸の誘導体、バラ科ビワのエッセンス、バラ科モモのエッセンス、クロウメモドキ科ナツメのエッセンス、スイカズラ科セイヨウニワトコのエッセンス、キク科ヤグルマギクのエッセンス、シソ科タイムのエッセンス、シソ科ローズマリーのエッセンス、シソ科セージのエッセンス、シソ科シソのエッセンス、シソ科オドリコソウのエッセンス及びシソ科セイヨウハッカのエッセンスが好適に例示できることが判る。ここで、ウルソール酸の生理的に許容される塩としては、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属、カルシウムやマグネシウム等のアルカリ土類金属、トリエチルアミンやトリエタノールアミン等の有機アミン塩、アンモニウム塩、塩基

性アミノ酸塩が好適に例示できる。又、ウルソール酸の誘導体としては、メチルエステル、ブチルエステル、ラウリルエステル、ステアリルエステル、ベンジルエステル、フェネチルエステル等の炭素数1～20のエステル等が好適に例示できる。この中では特に炭素数1～4のアルキルエステルとベンジルエステルが好ましい。又、本発明で言う、植物のエッセンスとは、植物体の全部又は一部そのもの、植物体の全部又は一部を粉碎、細切、乾燥した加工物、植物体の全部又は一部、或いは加工物を溶媒で抽出した抽出物、抽出物の溶媒除去物、抽出物乃至は抽出物の溶媒除去物を分画精製した分画物等の総称を意味する。この際、抽出はエタノール、メタノール、1,3-ブタンジオール等のアルコール、水、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトニト

リル等のニトリル類、塩化メチレンやクロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチルや蟻酸メチル等のエステル類、ノルマルヘキサン、石油エーテル等の炭化水素類等から選ばれる1種乃至は2種以上に、室温であれば数日、沸点付近の温度であれば数時間浸漬すればよい。これらの内好ましいエッセンスはアルコール水溶液抽出物の溶媒除去物である。これをダイアイオンHP-20に吸着させて水乃至は20%エタノール水溶液で溶出させたフラクションが特に好ましい。本発明ではこれらの真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分を単独で用いることもできるし、2種以上を組み合わせることもできる。本発明の皮膚外用剤における真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分の好ましい含有量は、0.01~10重量%であり、より好ましくは0.05~5重量%であり、更に好ましくは0.1~3重量%である。

【0012】(2) 本発明の必須成分である炎症抑制作用を有する成分

本発明で用いることの出来る炎症抑制作用を有する成分としては、炎症抑制作用を有していれば特段の限定無く用いることが出来、炎症抑制作用としては、例えば、モルモットカラゲニン浮腫モデル等の既存の炎症モデルを用いて、評価選択することが出来る。本発明者等が確認した好ましい炎症抑制作用を有する成分としては、例えば、バラ科ワレモコウのエッセンス、キク科カワラヨモギのエッセンス、キク科ゴボウのエッセンス、ヘンルーダ科イヌザンショのエッセンス、ボタン科ボタンのエッセンス、ユキノシタ科コジソウのエッセンス、ユリ科ハカタユリのエッセンス、ボタン科シャクヤクのエッセンス、キク科アルニカのエッセンス、キク科ローマカミツ

レのエッセンス、サリチル酸メチル、イソペンジル、イソペンジルの塩、ジフェンヒドラミン、ジフェンヒドラミンの塩、グアヤアズレン、グリチルリチン、グリチルレチン酸、プフェキサマック、クロタミトン、フルフェナム酸ブチル、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトチフェン、イブプロフェン及びスプロフェンが例示でき、この中ではバラ科ワレモコウのエッセンス、キク科カワラヨモギのエッセンス、キク科ゴボウのエッセンス、ヘンルーダ科イヌザンショのエッセンス、ボタン科ボタンのエッセンス、ユキノシタ科コジソウのエッセンス、ユリ科ハカタユリのエッセンス、ボタン科シャクヤクのエッセンス、キク科アルニカのエッセンス、キク科ローマカミツのエッセンスが特に好ましい。又、エッセンスとしては、エタノール等のアルコール水溶液の抽出物の溶媒除去物が特に好ましい。これをダイアイオンHP-20に吸着させて水乃至は20%エタノール水溶液で溶出させたフラクションが特に好ましい。本発明の皮膚外用剤にはこれら炎症抑制作用を有する成分をただ一種で含有させても良いし、二種以上を組み合わせる含有させても良い。本発明の皮膚外用剤における炎症抑制作用を有する成分の好ましい含有量は、0.01~10重量%であり、より好ましくは0.05~5重量%であり、更に好ましくは0.1~3重量%である。これらの炎症抑制作用を有する成分の炎症抑制作用を0.1%エタノール溶液を検体として用い、モルモットカラゲニン浮腫モデルで調べた結果を表2に示す。尚、エッセンスは何れも50%エタノール水溶液抽出物の溶媒除去物を用いた。何れも炎症抑制作用を有していることが判る。

【0013】

【表2】

サンプル	足浮腫抑制率 (%)
バラ科ワレモコウ (全草) のエッセンス	44.4
キク科カワラヨモギ (全草) のエッセンス	36.0
キク科ゴボウ (根) のエッセンス	28.1
ヘンルーダ科イヌザンショ (果実殻) のエッセンス	24.5
ボタン科ボタン (根皮) のエッセンス	25.5
ユリ科ハカタユリ (鱗茎) のエッセンス	17.5
ボタン科シャクヤク (根) のエッセンス	19.1
キク科アルニカ (花) のエッセンス	43.3
キク科ローマカミツレ (花) のエッセンス	21.7
サリチル酸メチル	16.3
イソペンジル	18.1
ジフェンヒドラミン	22.5
グアヤアズレン	19.1
グリチルリチン	18.2
グリチルレチン酸	17.8
ブフェキサマック	21.5
クロタミトン	24.3
フルフェナム酸ブチル	24.6
インドメタシン	28.4
ケトプロフェン	21.9
ケトチフェン	21.6
イブプロフェン	22.2
スプロフェン	22.1

【0014】上記、炎症抑制作用を有する成分について、上記試験例2の方法で真皮コラーゲン線維束改善作用を調べた結果、何れも真皮コラーゲン線維束改善作用を認めなかった。

#### 【0015】(3) 本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、上記真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分から選ばれる1種乃至は2種以上と上記炎症抑制作用を有する成分から選ばれる1種乃至は2種以上とを含有することを特徴とする。本発明の皮膚外用剤では、これら必須成分以外に皮膚外用剤で通常使用されている任意成分を含有させることが出来る。かかる任意成分としては、例えば、ワセリンやマイクロクリスタリンワックス等のような炭化水素類、ホホバ油やゲイロウ等のエステル類、牛脂、オリーブ油等のトリグリセライド類、セタノール、オレイルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸、グリセリンや1, 3-ブタンジオール等の多価アルコール類、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、エタノール、カーボポール等の増粘剤、防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤、色素、粉体類等が例示できる。本発明の皮膚外用剤の適用可能な製剤は、例えば、クリーム、乳液、化粧水、パッ\*

\*ク等の基礎化粧品、アンダーメイクアップ、ファンデーションなどのメイクアップ化粧品、抗炎症皮膚外用医薬等の医薬何れもが例示でき、これらの内では基礎化粧品が特に好ましい。本発明の皮膚外用剤は上記の如く、シワの原因である真皮コラーゲン線維束を改善する作用に優れるため、シワを予防・改善するために用いるのが好ましく、シワの中でも光照射によるシワを予防・改善する光老化防止用に適用するのが特に好ましい。

#### 【0016】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がこれら実施例にのみ限定を受けないことは言うまでもない。

【0017】<実施例1~14>下記に示す処方に従ってローション剤(化粧品)を作製した。即ち、処方成分を良く攪拌し可溶化させて、ローション剤(化粧品)を得た。表3の植物エッセンスは何れも50%エタノール水溶液抽出物の溶媒除去物を用いた。併せて、真皮コラーゲン線維束改善値を示す。これより真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分と炎症抑制作用を有する成分の併用効果によって優れた真皮コラーゲン線維束改善作用を示していることが判る。

キク科ゴボウの根のエッセンス

0.1重量部

表3に記載の真皮コラーゲン線維束改善作用成分

0.1重量部

エタノール

99.8重量部

【0018】

【表3】

実施例	真皮コラーゲン線維束改善作用成分	線維束改善値
実施例1	ウルソール酸ナトリウム	2.3
実施例2	ウルソール酸メチル	2.4
実施例3	ウルソール酸ベンジル	2.5
実施例4	バラ科ビワの葉のエッセンス	1.7
実施例5	バラ科モモの葉のエッセンス	1.8
実施例6	クロウメモドキ科ナツメの実のエッセンス	1.6
実施例7	スイカズラ科セイヨウトウの花のエッセンス	1.8
実施例8	キク科ヤグルマギクの花のエッセンス	1.9
実施例9	シソ科タイムの地上部のエッセンス	1.8
実施例10	シソ科ローズマリーの地上部のエッセンス	2.1
実施例11	シソ科セージの地上部のエッセンス	1.9
実施例12	シソ科シソの葉のエッセンス	1.8
実施例13	シソ科オドリコソウの葉のエッセンス	1.9
実施例14	シソ科セイヨウハッカの葉のエッセンス	1.8

【0019】＜実施例15～37＞下記に示す処方に従ってローション剤（化粧料）を作製した。即ち、処方成分を良く攪拌し可溶化させて、ローション剤（化粧料）を得た。表4の植物エッセンスは何れも50%エタノール水溶液抽出物の溶媒除去物を用いた。併せて、真皮コ\*

\*ラーゲン線維束改善値を示す。これより真皮コラーゲン線維束改善作用を有する成分と炎症抑制作用を有する成分の併用効果によって優れた真皮コラーゲン線維束改善作用を示していることが判る。

シソ科ローズマリー（葉）のエッセンス  
表4に記載の炎症抑制作用成分  
エタノール

0.1重量部  
0.1重量部  
99.8重量部

【0020】

【表4】

実施例	真皮コラーゲン線維束改善作用成分	改善値
実施例15	バラ科ワレモコウ（全草）のエッセンス	2.0
実施例16	キク科カワラヨモギ（全草）のエッセンス	2.1
実施例17	キク科ゴボウ（根）のエッセンス	2.0
実施例18	ヘンルーダ科イヌザンショ（果実殻） のエッセンス	2.0
実施例19	ボタン科ボタン（根皮）のエッセンス	2.1
実施例20	ユリ科ハカタユリ（鱗茎）のエッセンス	2.2
実施例21	ボタン科シャクヤク（根）のエッセンス	2.2
実施例22	キク科アルニカ（花）のエッセンス	2.2
実施例23	キク科ローマカミツレ（花）のエッセンス	2.1
実施例24	サリチル酸メチル	2.1
実施例25	イソベンジル	2.1
実施例26	ジフェンヒドラミン	2.2
実施例27	グアヤアズレン	2.2
実施例28	グリチルリチン	2.3
実施例29	グリチルレチン酸	2.2
実施例30	ブフェキサマック	2.1
実施例31	クロタミトン	2.1
実施例32	フルフェナム酸ブチル	2.1
実施例33	インドメタシン	2.1
実施例34	ケトプロフェン	2.2
実施例35	ケトチフェン	2.1
実施例36	イブプロフェン	2.1
実施例37	スプロフェン	2.1

【0021】＜実施例38＞下記に示す処方に従って、50 クリームを作製した。即ち、イを混練りし、80℃に加

熱しておいた口を加え希釈し、80℃に加熱した。これに予め80℃に加熱しておいたハを攪拌しながら徐々に\*

\*加え乳化し、攪拌冷却しクリームを得た。このものの真皮コラーゲン線維束改善値は2.4であった。

イ

70%マルチトール水溶液

15 重量部

1, 3-ブタンジオール

5 重量部

トリグリセリンジイソステアレート

5 重量部

メチルパラベン

0.2 重量部

ブチルパラベン

0.1 重量部

シソ科セージのエッセンス

1 重量部

(全草の50%エタノール抽出物の溶媒除去物)

キク科ゴボウのエッセンス

1 重量部

(根の50%エタノール抽出物の溶媒除去物)

ロ

流動パラフィン

15 重量部

カルナウバワックス

5 重量部

低沸点イソパラフィン

5 重量部

ハ

水

49.7 重量部

【0022】＜実施例39～42＞キク科ゴボウ1Kgに50%エタノール10lを加え、還流条件で3時間加熱攪拌し、不溶物を濾過で取り除き、溶媒を減圧溜去しエッセンス(50%エタノール抽出物の溶媒除去物)を得た。これを水に分散させダイアイオンHP-20にチャージし、水、20%エタノール、50%エタノール、エタノールの順でそれぞれ11づつ流し、それぞれのフラクションを集め、減圧溜去し、それぞれゴボウエッセンス1、ゴボウエッセンス2、ゴボウエッセンス3、ゴボウエッセンス4を得た。これらを用いて表5に示す処※

※方に従って化粧水を作成した。即ち、処方成分を加熱攪拌し可溶化し、冷却し化粧水を得た。又、上記の方法で真皮コラーゲン線維束改善値を求めた。この結果も表5に示す。この表より、ゴボウのエッセンスとしては、ダイアイオンカラムクロマトグラフで非極性部を取り除いた、水フラクションと20%エタノール水溶液フラクションが好ましいことが判る。

【0023】

【表5】

成分	実施例39	実施例40	実施例41	実施例42
1, 3-ブタンジオール	5	5	5	5
グリセリン	5	5	5	5
エタノール	10	10	10	10
POE(60)硬化蓖麻子油	0.1	0.1	0.1	0.1
塩化ベンザルコニウム	0.1	0.1	0.1	0.1
ゴボウエッセンス1	0.1			
ゴボウエッセンス2		0.1		
ゴボウエッセンス3			0.1	
ゴボウエッセンス4				0.1
ローズマリーエッセンス	0.1	0.1	0.1	0.1
(50%エタノール抽出物)				
水	79.6	79.6	79.6	79.6
コラーゲン線維束改善値	2.5	2.6	2.3	2.2

【0024】＜実施例43＞下記に示す処方に従って、クリームを作製した。即ち、イを混練りし、80℃に加熱しておいたロを加え希釈し、80℃に加熱した。これ

に予め80℃に加熱しておいたハを攪拌しながら徐々に加え乳化し、攪拌冷却しクリームを得た。このものの真皮コラーゲン線維束改善値は2.5であった。

イ

70%マルチトール水溶液

15 重量部

1, 3-ブタンジオール

5 重量部

トリグリセリンジイソステアレート

5 重量部

15

メチルバラベン  
 ブチルバラベン  
 シソ科ローズマリーのエッセンス  
 (全草の50%エタノール抽出物の溶媒除去物)  
 ボタン科ボタンのエッセンス  
 (根皮の50%エタノール抽出物の溶媒除去物)  
 ロ  
 流動パラフィン  
 カルナウバワックス  
 低沸点イソパラフィン  
 ハ  
 水

16

0.2重量部  
 0.1重量部  
 0.1重量部  
 0.1重量部  
 15 重量部  
 5 重量部  
 5 重量部  
 51.5重量部

【0025】＜実施例44＞実施例43のクリームを用いて、使用テストにて本発明の皮膚外用剤の作用を調べた。即ち、任意に選択したシワに悩むパネラー1群10名に本発明の皮膚外用剤である実施例43のクリーム、実施例43のクリーム中のローズマリーのエッセンスを水に置換した比較例1、ボタンのエッセンスを水に置換した比較例2、ローズマリーのエッセンスとボタンのエッセンスを共に水に置換した対照例1を3ヶ月間使用し\*20

\*て貰いシワの改善をアンケートによって答えて貰った。結果を出現例数として表6に示す。これより、本発明の皮膚外用剤はシワ改善作用に優れること及び抗炎症成分との併用により真皮コラーゲン線維束改善作用を有する物質の真皮コラーゲン線維束改善作用が高められることが判る。

【0026】

【表6】

回答内容	実施例43	比較例1	比較例2	対照例
シワが著しく改善した	5		2	
シワが明らかに改善した	3		3	
シワがやや改善した	2	3	5	2
変わらない		7		8

【0027】＜実施例45＞下記に示す処方に従って、クリームを作製した。即ち、イを混練りし、80℃に加熱しておいたロを加え希釈し、80℃に加熱した。これ※

※に予め80℃に加熱しておいたハを撈拌しながら徐々に加え乳化し、撈拌冷却しクリームを得た。このものの真皮コラーゲン線維束改善値は2.7であった。

イ  
 70%マルチトール水溶液  
 1,3-ブタンジオール  
 ドリグリセリンジイソステアレート  
 メチルバラベン  
 ブチルバラベン  
 ウルソール酸メチル  
 (全草の50%エタノール抽出物の溶媒除去物)  
 ボタン科ボタンのエッセンス  
 (根皮の50%エタノール抽出物の溶媒除去物)  
 ロ  
 流動パラフィン  
 カルナウバワックス  
 低沸点イソパラフィン  
 ハ  
 水

15 重量部  
 5 重量部  
 5 重量部  
 0.2重量部  
 0.1重量部  
 0.1重量部  
 0.1重量部  
 15 重量部  
 5 重量部  
 5 重量部  
 51.5重量部

【0028】＜実施例46＞下記に示す処方に従って、クリームを作製した。即ち、イを混練りし、80℃に加熱しておいたロを加え希釈し、80℃に加熱した。これ

に予め80℃に加熱しておいたハを撈拌しながら徐々に加え乳化し、撈拌冷却しクリームを得た。このものの真皮コラーゲン線維束改善値は2.8であった。

イ  
 70%マルチトール水溶液

15 重量部

17

1, 3-ブタンシオール  
 トリグリセリンジイソステアレート  
 メチルパラベン  
 ブチルパラベン  
 ウルソール酸ベンジル  
 (全草の50%エタノール抽出物の溶媒除去物)  
 ボタン科ボタンのエッセンス  
 (根皮の50%エタノール抽出物の溶媒除去物)

ロ

流動パラフィン  
 カルナウバワックス  
 低沸点イソパラフィン

ハ

水

18

5 重量部  
 5 重量部  
 0.2 重量部  
 0.1 重量部  
 0.1 重量部  
 0.1 重量部  
 1.5 重量部  
 5 重量部  
 5 重量部  
 51.5 重量部

【0029】＜実施例47～51＞下記に示す処方に従って、皮膚外用医薬品を作成した。即ち、処方成分をニードラーで混練りし、軟膏を得た。これらは何れも乾癬患\*

\*者の痒みを抑えるのに有効であった。

【0030】

【表7】

成分	実施例47	実施例48	実施例49	実施例50	実施例51
ワセリン	98	98	98	98	98
ウルソール酸	1	1	1	1	1
インドメタシン	1				
イブプロフェン		1			
ブフェキサマック			1		
スプロフェン				1	
ケトチフェン					1

【0031】

【発明の効果】本発明によれば、真皮コラーゲン線維束を速やかに再構築させ、皮膚状態を改善する皮膚外用剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 光老化モデルでの皮膚表面形態の変化を表す図である。

【図2】 光老化モデルでの真皮表面形態の変化を表す

図である。

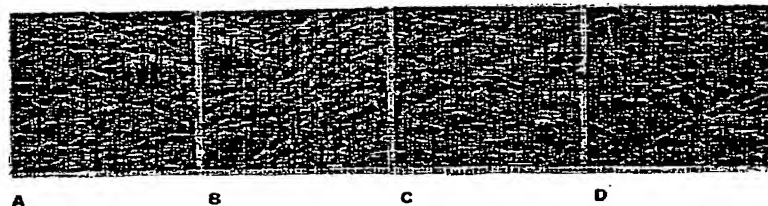
【図3】 光老化モデルでのコラーゲン線維束構造を示す図である。(500倍)

【図4】 光老化モデルでのコラーゲン線維束構造を示す図である。(2500倍)

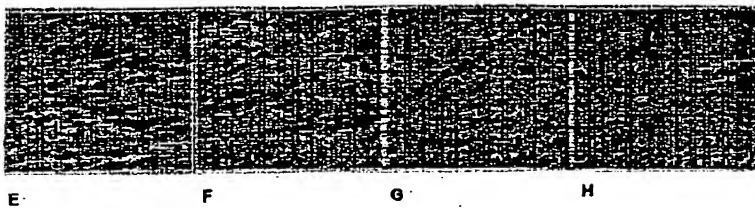
【図5】 光照射によるシワ量を表す図である。

【図6】 光照射による線維束構造スコアを示す図である。

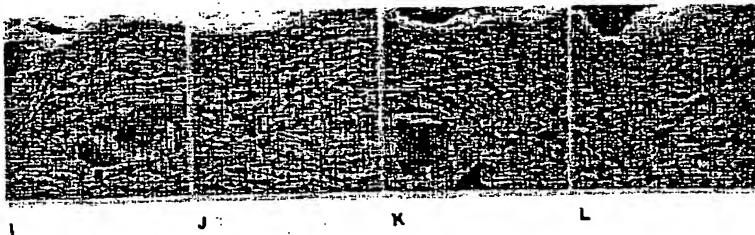
【図1】



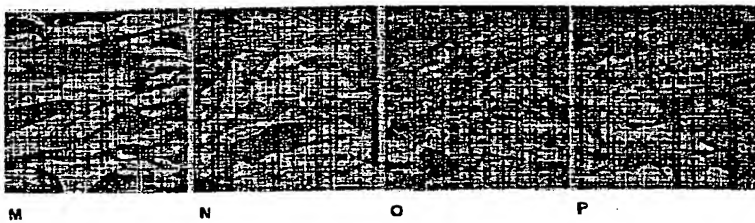
【図 2】



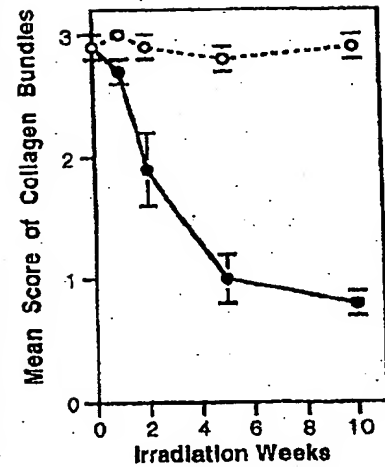
【図 3】



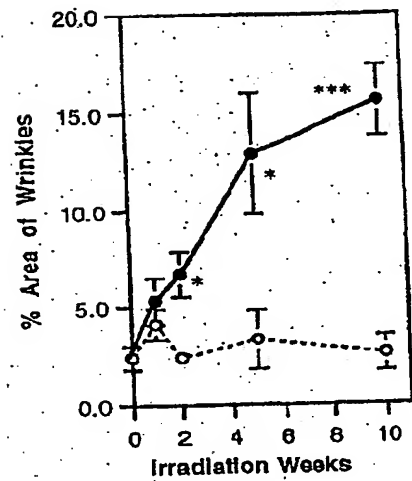
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

A 6 1 K 31/19  
 31/38  
 31/405  
 31/56  
 31/60  
 31/70  
 35/78

識別記号

ABE  
 ADA

F I

A 6 1 K 31/19  
 31/38  
 31/405  
 31/56  
 31/60  
 31/70  
 35/78

T  
 C

ABEQ  
 ADAH

BEST AVAILABLE COPY

45/00

45/00

(72) 発明者 西森 康友  
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内